

## SIFAP- POSITION PAPER FORMULE MAGISTRALI

PRESENTAZIONE DEL DRAFT E RILASCIO PER LA CONSULTAZIONE PUBBLICA  
FINE CONSULTAZIONE PUBBLICA  
VERSIONE DEFINITIVA

4-6/04/2014  
19/04/2015  
10/05/2015

### CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente Position Paper si applica ai medicinali ad uso umano prescritti dal medico per le esigenze specifiche di un paziente e allestiti dal farmacista nelle farmacie territoriali o ospedaliere.

### PREMESSA

Le preparazioni estemporanee rappresentano l'unica possibilità terapeutica in tutti i casi in cui l'industria farmaceutica non è in grado di soddisfare una particolare esigenza prescrittiva.

Il medico deve ricorrere a un medicinale allestito in farmacia quando:

1. il dosaggio deve essere variato nel tempo o stabilito *ad hoc* per ogni paziente, in particolare negli anziani e nei bambini, in funzione del peso o della tolleranza individuale;
2. l'instabilità chimica o fisica di un principio attivo non ne consente la realizzazione industriale, in tal caso è preferibile affidarsi al preparato estemporaneo che viene utilizzato subito dopo l'allestimento;
3. si vuole ridurre il numero e la frequenza delle somministrazioni, per aumentare la *compliance* di pazienti con patologie concomitanti, anche associando principi attivi con azioni terapeutiche diverse o complementari;
4. non è reperibile sul mercato la forma farmaceutica adatta;
5. nell'eventualità di un medicinale orfano;
6. in presenza di allergie o intolleranze ad alcuni eccipienti, ad esempio, quella al lattosio o al glutine;
7. è necessario allestire, anche a partire da medicinali con AIC, preparati sterili che necessitano della personalizzazione della dose o della miscelazione con altri medicinali come ad esempio sacche di nutrizione parenterale, soluzioni di antiblastici o preparati oncologici, miscele antalgiche per la terapia del dolore, colliri non disponibili in commercio.

Dopo la pubblicazione della Farmacopea italiana XI ed. SIFAP si è fatta promotrice della stesura delle procedure previste delle Norme di Buona Preparazione e del loro costante aggiornamento, con l'obiettivo di creare protocolli comuni e uniformi tra i farmacisti ed istituire una rete nazionale di farmacie che fosse in grado di offrire le stesse garanzie di qualità, efficacia e sicurezza dei preparati a tutti i pazienti. Queste procedure sono state accreditate dalla FOFI.

### INTRODUZIONE

L'Unione Europea individua nel farmacista il professionista sanitario d'unione tra sistema sanitario, medico e paziente. La Risoluzione europea CM/ResAP (2011)1, nel riconoscere l'importanza della preparazione dei medicinali in farmacia, afferma che prima di allestire un preparato si dovrebbero valutare le reali necessità cliniche del paziente in relazione al rischio connesso alla preparazione. In altri termini invita a valutare se sia più rischioso lasciare il paziente senza farmaco o assicurargli la terapia mediante un preparato magistrale; in particolare sottolinea che il farmacista non dovrebbe allestire un preparato quando un appropriato equivalente farmaceutico sia disponibile sul mercato nazionale, ma dovrebbe informare il medico e confrontarsi con lui per verificare se ne sussista la reale necessità.

La Risoluzione afferma inoltre che, in assenza dei controlli e delle autorizzazioni preventive imposte al medicinale industriale, il preparato magistrale dovrebbe essere allestito solo dopo una attenta valutazione del rischio e stabilisce protocolli rigorosi di preparazione a garanzia della qualità del prodotto, in larga parte sovrapponibili alle indicazioni stabilite dalle procedure integrali previste dalle NBP della FU XII edizione.

### POSIZIONE E SOLUZIONI INDIVIDUATE

#### Albero decisionale

Con questo documento, SIFAP si propone di fornire al farmacista preparatore un metodo rapido e deduttivo (vedi albero decisionale, Allegato 1) che gli consenta di valutare se il preparato abbia un "valore aggiunto" e quindi sia necessario l'allestimento di un medicinale magistrale in accordo con la normativa nazionale e comunitaria.

L'albero decisionale prevede tre possibili uscite:

**1- Non si procede con la preparazione - Consultarsi con il medico prescrittore**

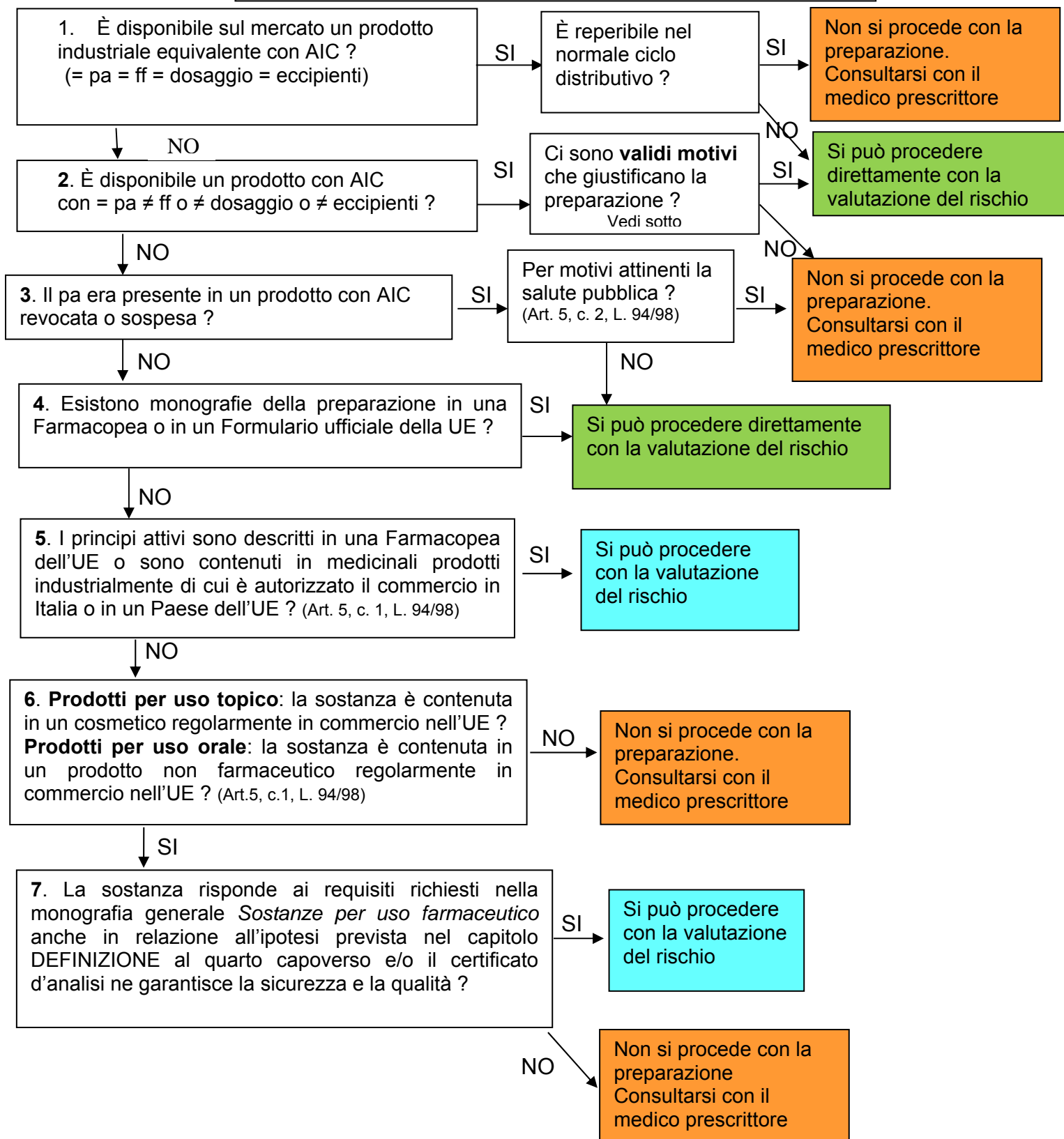
**2- Si può procedere direttamente con la valutazione del rischio**

La presenza di un medicinale di origine industriale o di una preparazione in una Farmacopea o in un Formulario ufficiale in UE rappresenta una garanzia per la sicurezza del paziente, ciò consentirà al farmacista preparatore di ridurre il valore del rischio farmacologico (vedi Valutazione del rischio) mentre non influirà sul rischio tecnologico.

**3- Si può procedere con la valutazione del rischio**

info@sifap.org

## Allegato 1: ALBERO DECISIONALE FORMULA MAGISTRALE



Esempi di alcuni validi motivi: intolleranza, allergia o idiosincrasia a un eccipiente; necessità di: utilizzare per le capsule un involucro di origine vegetale; migliorare il gusto in preparati ad uso orale o buccale; rendere più facilmente lavabili con l'aggiunta di ulteriori tensioattivi preparati semisolidi per applicazione cutanea; non usare fragranze o coloranti; cambiare forma farmaceutica (pediatria, conseguenze di ictus o Alzheimer che non consentono di inghiottire per cui alla capsula si preferisce un gel da sciogliere in bocca); allestire una soluzione per sostanza con basso indice terapeutico.

**Legenda: pa: principio attivo; ff: forma farmaceutica**

**Non si procede con la preparazione - Consultarsi con il medico prescrittore**  
**Si può procedere direttamente con la valutazione del rischio**  
**Si può procedere con la valutazione del rischio**

## Valutazione del rischio

Viene proposta una efficace procedura per la valutazione del rischio; l'assegnazione di un alto, medio o basso livello di rischio determinerà un appropriato sistema di assicurazione di qualità.

La procedura prende in considerazione gli effetti farmacologici delle sostanze attive (X: rischio farmacologico), la complessità tecnologica della preparazione (Y: rischio tecnologico) e il numero di preparazioni annue per forma farmaceutica della singola farmacia (Z: rischio in funzione al numero di preparazioni annue)

Il valore numerico della valutazione del rischio (VR) di una preparazione sarà determinato sommando il "rischio farmacologico" al prodotto ottenuto dal "rischio tecnologico" moltiplicato per il "rischio in funzione al numero di preparazioni annue".

$$VR = X + (Y \times Z)$$

### X: rischio farmacologico

Il rischio farmacologico della preparazione è determinato dalle caratteristiche intrinseche dei principi attivi utilizzati e dalla via di somministrazione. Arbitrariamente sono stati assegnati i seguenti valori numerici:

- pa ad ALTO RISCHIO: *stupefacente Sez. A, cancerogeno, mutageno, teratogeno, citotossico o con basso indice terapeutico per via parenterale* = **125**
- pa ad ALTO RISCHIO: *stupefacente Sez. A, cancerogeno, mutageno, teratogeno, citotossico o con basso indice terapeutico in tutte le vie di somministrazione esclusa la parenterale* = **100**
- pa a MEDIO ALTO RISCHIO: *tossicità acuta categoria 1 o 2 e Tabella 3 FU* = **75**
- pa a MEDIO RISCHIO: *per via parenterale* = **50**
- pa a MEDIO RISCHIO: *tutte le vie di somministrazione esclusa la parenterale* = **25**
- pa a BASSO RISCHIO: *pa senza alcuna tossicità specifica* = **1**

Qualora si sia usciti dall'albero decisionale entro il punto 4 si può ridurre il valore numerico del 10%.

### Y: rischio tecnologico

Il rischio tecnologico definisce il grado di complessità della preparazione; a tal fine è stata elaborata una matrice (Allegato 2: Matrice), basata su 5 differenti criteri ai quali si assegna un punteggio da 1 (meno critico) a 5 (più critico).

- A. Calcoli
- B. Operazioni di pesate e/o aggiunta volumetrica di liquidi e/o diluizioni progressive di polveri
- C. Uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche
- D. Tipo di preparazione
- E. Numero e tipo di operazioni (manipolazioni) tecnologiche

Il farmacista -in base alla preparazione da allestire- compila la matrice assegnando ad ogni criterio il relativo punteggio, e risolve la matrice moltiplicando i punteggi assegnati ad ogni criterio.

$$Y = A \times B \times C \times D \times E$$

### Z: rischio in funzione al numero di preparazioni annue

Z è il fattore di rischio in funzione del numero di preparazioni annue per forma farmaceutica, si consiglia a tal fine di dividere e quantificare per forma farmaceutica le preparazioni allestite durante l'anno precedente. Come previsto dalla Risoluzione è stato assegnato un fattore di rischio basso per le quantità molto piccole - in quanto il numero di pazienti esposto è estremamente limitato- e un fattore di rischio alto quando il numero di preparazioni è elevato.

- Fino a 500 preparazioni = **1,0**
- Oltre 500 preparazioni = **1,2**

## Allegato 2: MATRICE

Punteggio Criteri	1	2	3	4	5
<b>*A. Calcoli</b>	Fino a 5 operazioni		Oltre 5 operazioni, equivalenze per massa o volume (g/mg/mcg o ml)		Verifica isotonia, concentrazione espressa in moli o equivalenti
<b>*B. Operazioni di pesata, aggiunta volumetrica di liquidi, diluizione progressiva di polveri</b>	Fino a 3 operazioni		Più di 3 operazioni o q.tà inferiori a 5 ml		Più di 6 operazioni
<b>C. Uniformità di dosaggio delle forme farmaceutiche</b>	Soluzioni. Preparazioni semisolide	Sospensioni	Solidi (cps / polveri /supposte/ovuli/ droghe vegetali)	Compresse	ff monodose < 2 mg ff multidose < 0,01%
<b>D. Tipo di preparazione</b>	Preparazioni cutanee e trans-dermiche		Preparazioni per il tratto gastro-intestinale  Suppositori ed ovuli	Preparazioni cutanee e trans dermiche sterili. Preparazioni sterili per il tratto gastro-intestinale. Preparati per uso inalatorio. Preparati oftalmici.	Preparazioni parenterali e altri sterili Preparati oftalmici usati in situazioni di trauma o chirurgia.
<b>E. Numero e tipo di operazioni (manipolazioni) tecnologiche</b>	Fino a 2 sostanze (compreso eccipienti) o solo pesata e ripartizione	3 sostanze o più di 3 manipolazioni o pesata, miscelazione e ripartizione	3 sostanze e più di 4 manipolazioni o 1 solo processo a caldo	3 sostanze e più di 5 manipolazioni o operazioni che richiedono strumenti di misura o semi industriali appropriati o filtrazione per sterilizzazione o 1 passaggio sterile	Più di 3 sostanze o più di 6 manipolazioni o processo sterile

**\*A. Calcoli** Nel caso di allestimento di preparazioni chemioterapie antitumorali e sacche di nutrizione parenterale in cui i calcoli siano effettuati con specifici software gestionali il valore calcolato può essere sottratto di 1 unità fino al valore minimo di 4.

**\*B. Operazioni di pesata, aggiunta volumetrica di liquidi, diluizione progressiva di polveri** Nel caso di allestimento di preparazioni chemioterapie antitumorali e sacche di nutrizione parenterale in cui le misurazioni siano effettuate con specifiche apparecchiature automatiche o semiautomatiche che provvedono all'allestimento della forma farmaceutica finale (ad esempio macchine riempitrici) il valore calcolato può essere sottratto di 2 unità fino al valore minimo di 1.

## CONCLUSIONE

Il valore numerico della valutazione del rischio ottenuto applicando la formula proposta

$$VR = X + (Y \times Z)$$

indicherà al farmacista quale sistema di qualità dovrà utilizzare nell'allestimento di quella specifica preparazione.

<b>VR</b>	<b>Indice di Rischio</b>	<b>Sistema di qualità</b>
<b>VR ≤ 50</b>	BASSO	DM 18/11/2003 area di lavoro non separata o non separabile da altro locale (o NBP)
<b>50 &lt; VR ≤ 100</b>	MEDIO-BASSO	DM 18/11/2003 con laboratorio separato o separabile (o NBP)
<b>100 &lt; VR ≤ 225</b>	MEDIO-ALTO	NBP con procedure integrali / Controlli di qualità periodici sul metodo
<b>VR &gt; 225</b>	ALTO	NBP con procedure integrali / Controlli di qualità programmati con frequenza predefinita sul metodo e sul preparato

L'applicazione delle NBP integrali -con la documentazione relativa alla dimostrazione del valore aggiunto (tramite l'albero decisionale) e la valutazione del rischio- consentirà di rispondere alla Risoluzione europea CM/ResAP (2011)1 ma soprattutto stabilire uno standard al fine di uniformare la sicurezza e la qualità dei preparati magistrali.

## NORMATIVA DI RIFERIMENTO

Testo Unico delle Leggi Sanitarie - Regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265

Regio decreto 30 settembre 1938, n.1706

Legge 8 aprile 1998, n. 94 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria" pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 86 del 14 aprile 1998

Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia - XI ed. 2004, confermate XII ed. 2011

DM 18 novembre 2003 - Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali.

DM 22 giugno 2005 - Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali.

Risoluzione CM/ResAP(2011)1 concernente i requisiti di qualità e sicurezza per i medicinali preparati in farmacia per specifiche necessità dei pazienti. Adottata dal Consiglio dei Ministri il 19 gennaio 2011 nel 1103° incontro dei Ministri Deputati

## BIBLIOGRAFIA

Handbook of Extemporaneous Preparation London Chicago Ph P 2010 Edited by Mark Jackson and Andrew Lowey pag. 69-86